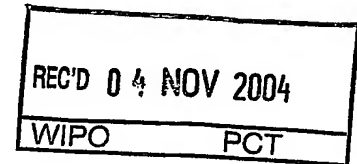


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP04/11582

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 49 983.0

**Anmeldetag:** 24. Oktober 2003

**Anmelder/Inhaber:** BASF Aktiengesellschaft,  
67063 Ludwigshafen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von Phytofluen

**IPC:** C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. April 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

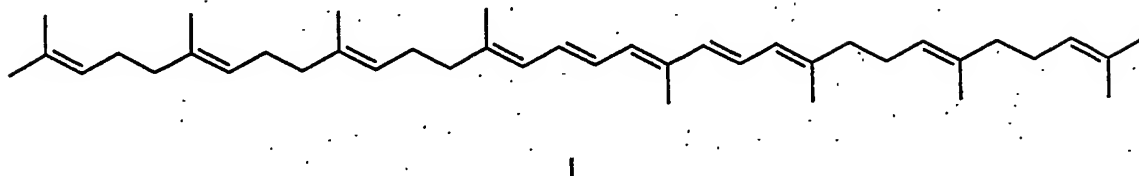
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Stück

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Phytofluoren der Formel I,

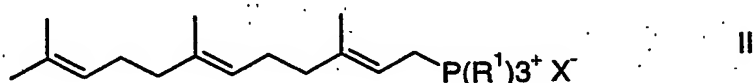


5

dadurch gekennzeichnet, dass man

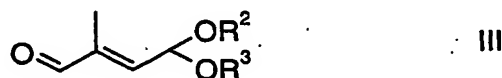
## a) ein Phosphoniumsalz der Formel II,

10

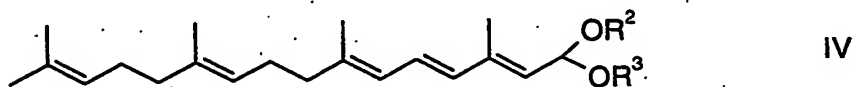


in der R¹ für Aryl und X⁻ für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, mit einem Aldehyd der Formel III

15



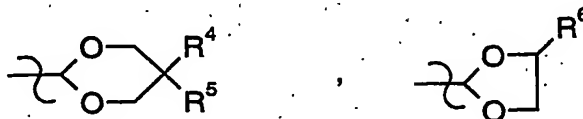
in einer Wittig-Reaktion zu einem Acetal der Formel IV kondensiert,



20

wobei die Substituenten R² und R³ unabhängig voneinander für C₁–C₈-Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3-Dioxolan- oder 1,3-Dioxan-Ring der folgenden Strukturen bilden können,

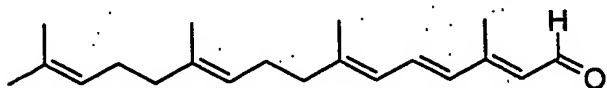
25



in denen R⁴ und R⁵ sowie R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl bedeuten können,

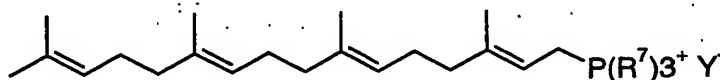
30

- b) das Kondensationsprodukt der Formel IV einer sauer katalysierten Acetalhydrolyse zum Aldehyd der Formel V unterwirft



V

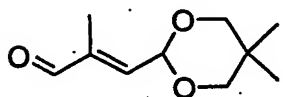
- c) und V in einer weiteren Wittig-Reaktion mit einem Phosphoniumsalz der Formel VI,



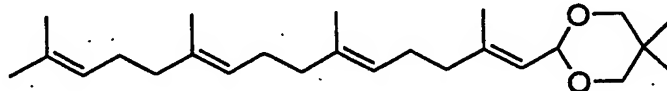
VI

bei dem  $R^7$  für Aryl und  $Y^-$  für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, zu Phytofluen kondensiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man im Schritt a) das Phosphoniumsalz der Formel II mit dem Aldehyd der Formel IIIa zum Acetal der Formel IVa umsetzt.



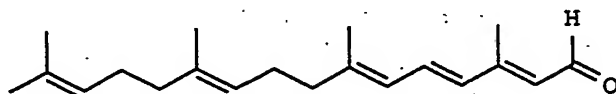
IIIa



IVa

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $X^-$  und  $Y^-$  der Phosphoniumsalze II und VI unabhängig voneinander die Anionenäquivalente einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Sulfonsäure sind.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $X^-$  und  $Y^-$  für  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $C_nH_{2n+1}-SO_3^-$  mit  $n = 1-4$ ,  $Ph-SO_3^-$ ,  $p-Tol-SO_3^-$  oder  $CF_3-SO_3^-$  stehen.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse des Acetals IV im Schritt b) in Gegenwart von Zitronensäure als saurem Katalysator durchführt.

6. Verfahren zur Herstellung des C<sub>20</sub>-Aldehyds der Formel V,

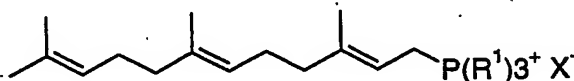


V

dadurch gekennzeichnet, dass man

5

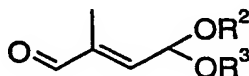
- a) ein Phosphoniumsalz der Formel II,



II

in der R<sup>1</sup> für Aryl und X<sup>-</sup> für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, mit einem Aldehyd der Formel III

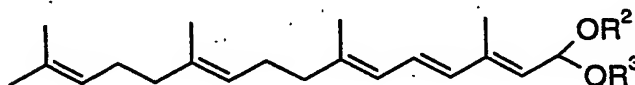
10



III

in einer Wittig-Reaktion zu einem Acetal der Formel IV kondensiert,

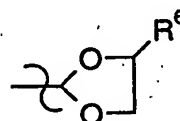
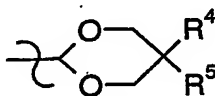
15



IV

wobei die Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3-Dioxolan- oder 1,3-Dioxan-Ring der folgenden Strukturen bilden können,

20



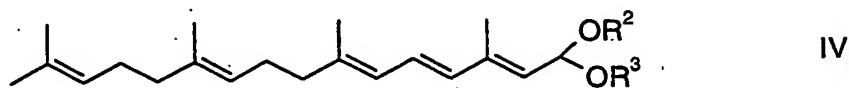
25

in denen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> sowie R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten können,

- b) das Kondensationsprodukt der Formel IV einer sauer katalysierten Acetalhydrolyse zum Aldehyd der Formel V unterwirft.

30

## 7. Acetale der allgemeinen Formel IV,

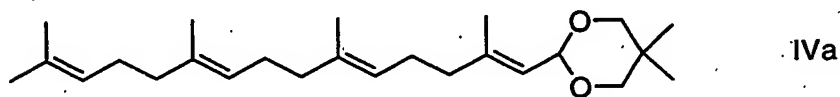


in der die Substituenten  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für  $C_1$ – $C_8$ -Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3-Dioxolan- oder 1,3-Dioxan-Ring der folgenden Strukturen bilden können,



in denen  $R^4$  und  $R^5$  sowie  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ – $C_4$ -Alkyl bedeuten können,

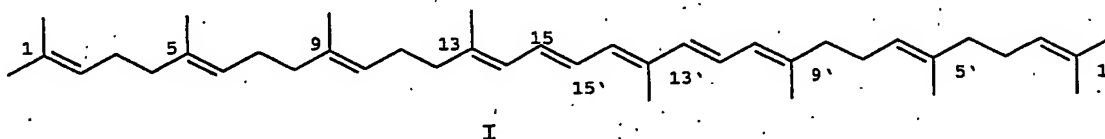
## 8. Acetal der Formel IVa



## Verfahren zur Herstellung von Phytofluen

## Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Phytofluen (7,8,11,12,7',8'-Hexahydrolycopin) der Formel I.



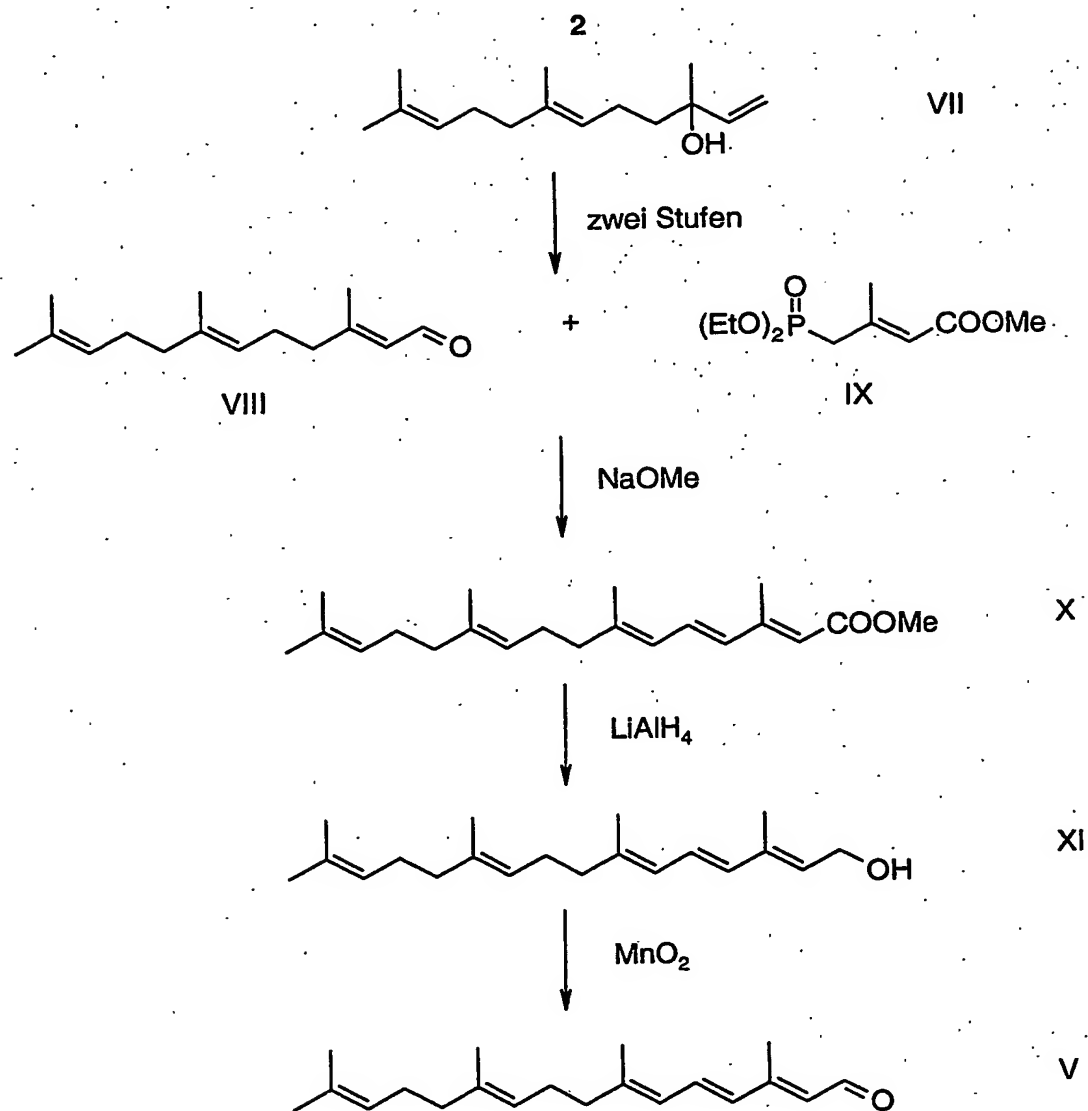
- 10 Phytofluen ist ein begehrter Wirkstoff zum Schutz der Haut vor durch Sauerstoff oder durch UV-Strahlung induzierten Schäden (u.a. beschrieben in WO 03/041678 und WO 00/13654).

- 15 Phytofluen, eine Vorstufe der Biogenese des Carotinoids Lycopin, kann zwar aus natürlichen Quellen isoliert werden. Jedoch ist die Verfügbarkeit dieser Quellen begrenzt, und, da Phytofluen von anderen biogenetischen Vorstufen wie z.B. Phytoen oder Zeta-Carotin begleitet wird, ist es außerdem schwierig, auf diesem Weg zum reinen Wirkstoff zu gelangen.

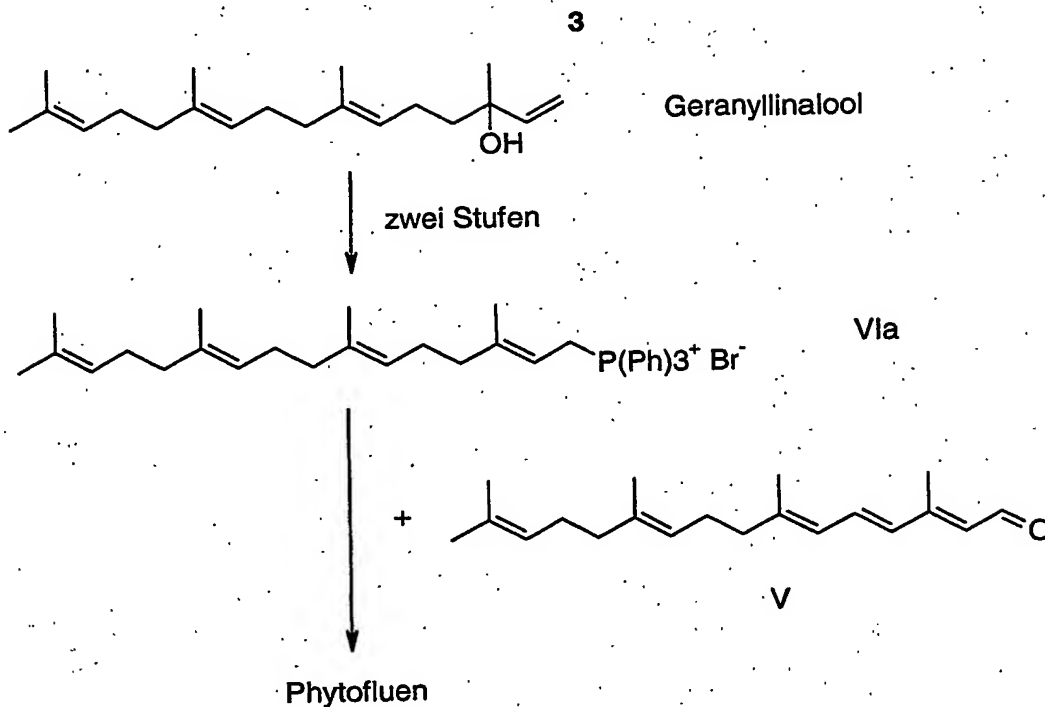
- 20 Die Strategie der Wahl ist daher die chemische Totalsynthese. Die synthetische Herausforderung bei Phytofluen besteht in seiner unsymmetrischen Molekülstruktur (Bindung C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> ist gesättigt; Bindung C<sub>11'</sub>-C<sub>12'</sub> ist olefinisch).

- 25 Aus dem Stand der Technik ist folgendes Verfahren zur Herstellung von Phytofluen bekannt (J. Chem. Soc. C., 1966, 2154 f.; Proc. Chem. Soc. 1961, 261):

- 30 Das technisch verfügbare Nerolidol VII wird über zwei Stufen in den Aldehyd VIII überführt. Anschließend wird die Doppelbindung C<sub>11'</sub>-C<sub>12'</sub> durch Wittig-Horner-Reaktion von VIII mit dem Phosphonat IX eingeführt. Es schließt sich die Reduktion des Esters X zum Alkohol XI und dessen Reoxidation mit Braunstein zum Aldehyd V an.



In der letzten Stufe wird V mit dem aus Geranylinalool zugänglichen Phosphoniumsalz VI nach Wittig zu Phytofluen kondensiert.



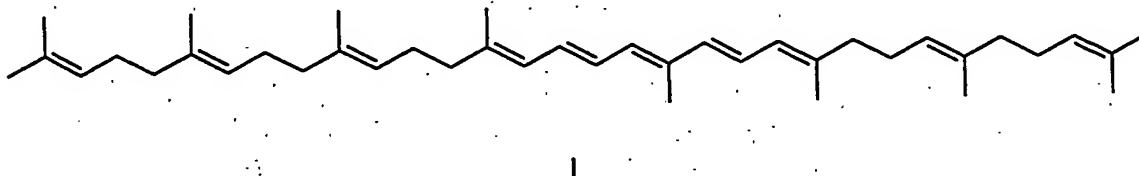
Der entscheidende Nachteil dieser Synthese besteht in der außerordentlich umständlichen und vielstufigen Überführung von VII in den Aldehyd V. Die Stufen Alanat-  
 5 Reduktion ( $X \rightarrow XI$ ) und Braunsteinoxidation ( $XI \rightarrow V$ ) beinhalten teures und – bei  $LiAlH_4$  - gefährliches Feststoffhandling. Zudem ist das Phosphonat IX technisch nicht verfügbar und muss über weitere zwei Stufen aus  $\beta$ -Methyl-crotonester hergestellt werden (J. Chem. Soc. C., 1968, 1984 f.). Aufgrund dieser Nachteile stellt diese Synthese keinen technisch und ökonomisch interessanten Zugang zu Phytofluene dar.

10

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Phytofluene bereitzustellen, die die Nachteile des o.g. Standes der Technik nicht aufweisen.

15

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Phytofluene der Formel I,

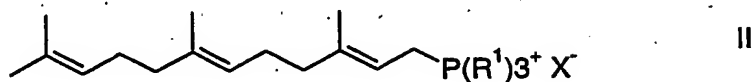


20 dadurch gekennzeichnet, dass man



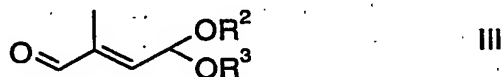
4

a) ein Phosphoniumsalz der Formel II,



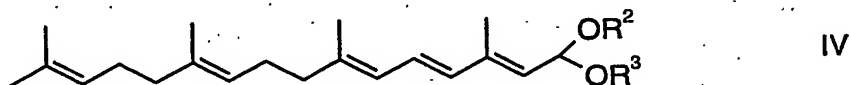
5

bei dem R¹ für Aryl und X⁻ für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, mit einem Aldehyd der Formel III



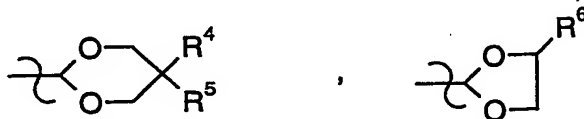
10

in einer Wittig-Reaktion zu einem Acetal der Formel IV kondensiert,



15

wobei die Substituenten R² und R³ unabhängig voneinander für C₁–C₈-Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3-Dioxolan- oder 1,3-Dioxan-Ring der folgenden Strukturen bilden können,

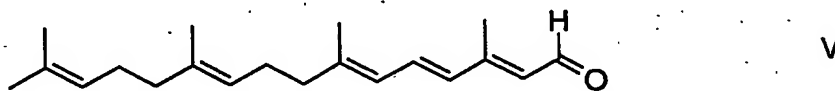


20

in denen R⁴ und R⁵ sowie R⁶ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl bedeuten können,

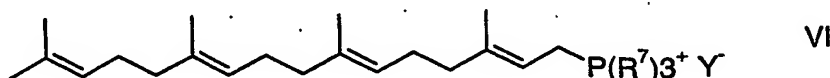
25

b) das Kondensationsprodukt der Formel IV einer sauer katalysierten Acetalhydrolyse zum Aldehyd der Formel V unterwirft



30

c) und V in einer weiteren Wittig-Reaktion mit einem Phosphoniumsalz der Formel VI,



bei dem  $R^7$  für Aryl und  $Y^-$  für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, zu Phytoluen kondensiert.

- 5 Im Falle von offenkettigen Acetalen seien als Alkylreste für  $R^2$  und  $R^3$  lineare oder verzweigte  $C_1$ – $C_8$ -Alkylketten, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl und n-Octyl genannt.

- 15 Bevorzugte Alkylreste für  $R^2$  und  $R^3$  sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und 1-Methylethyl, besonders bevorzugt Methyl und Ethyl.

- Als Alkylreste für  $R^4$  bis  $R^6$  seien lineare oder verzweigte  $C_1$ – $C_4$ -Alkylketten, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl und 1,1-Dimethylethyl genannt.

Bevorzugte Reste für  $R^4$  bis  $R^6$  sind Wasserstoff und Methyl.

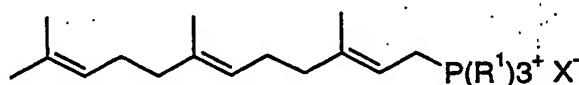
- 25 Der Begriff Aryl für  $R^1$  und  $R^7$  bezeichnet übliche, in Phosphoniumsalzen vorkommende Arylreste, wie Phenyl, Toluol, Naphthyl, ggf. jeweils substituiert, bevorzugt Phenyl.

Die Reste  $X^-$  und  $Y^-$  stehen für ein Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure, bevorzugt einer starken anorganischen oder organischen Säure.

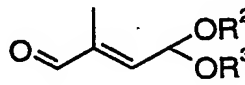
- 30 Der Ausdruck starke Säure umfasst Halogenwasserstoffsäuren (insbesondere Salzsäure und Bromwasserstoffsäure), Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäuren und andere anorganische oder organische Säuren mit vergleichbarem Dissoziationsgrad. Als starke organische Säuren sind in diesem Zusammenhang auch  $C_1$ – $C_6$ -Alkansäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure sowie Capronsäure zu verstehen.

- 40 Besonders bevorzugt sind Anionen solcher Säuren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Sulfonsäuren zu nennen. Ganz besonders bevorzugt  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $C_nH_{2n+1}-SO_3^-$  (mit  $n = 1-4$ ),  $Ph-SO_3^-$ , p-Tol- $SO_3^-$  oder  $CF_3-SO_3^-$ .

Der erste Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens beinhaltet die Olefinierungsreaktion eines Phosphoniumsalzes der allgemeinen Formel II mit einem C<sub>5</sub>-Acetalaldehyd der allgemeinen Formel III,



II



III

in denen die Substituenten die bereits eingangs genannte Bedeutung haben.

Als Ausgangsverbindung verwendet man Nerolidol VII, das in an sich bekannter Weise (J. Chem. Soc. C., 1966, 2154 f.) in das Phosphoniumsalz der Formel II überführt werden kann. Beschrieben ist dieser Prozess für  $X^-$  = Bromid,  $X^-$  kann aber auch das Anion anderer starker Säuren, wie z.B. Chlorid, Hydrogensulfat oder Sulfonat bedeuten.

Die Kondensation des Phosphoniumsalzes II mit dem Aldehyd III nach Wittig zu einem C<sub>20</sub>-Acetal der Formel IV wird unter den für diese Reaktionen typischen Bedingungen durchgeführt (siehe Carotenoids, Vol. 2, "Synthesis", S. 79 ff.; Birkhäuser Verlag, 1996, und dort zitierte Literatur).

Die Kondensation von II mit III kann beispielsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel z.B. in offenkettigen oder cyclischen Ethern wie Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.butylether, 1,4-Dioxan oder THF, in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Dichlormethan, Chloroform, in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Toluol, Xylol oder Benzol oder in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril durchgeführt werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind Diethylether, Toluol, THF und DMSO oder Mischungen davon.

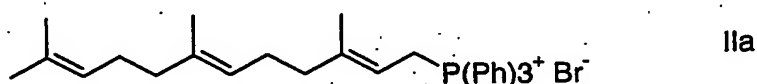
Als Base können alle für derartige Kondensationen üblichen Basen verwendet werden, z.B. Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid; Alkalimetallhydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid.

Als Basen kommen außerdem Lithiumorganyle wie z.B. n-Butyllithium, tert. Butyllithium, Phenyllithium oder Alkalimetallamide wie Lithium-, Kalium- oder Natriumamid, Lithium-diisopropylamid aber auch Alkalimetallhexamethyldisilazide in Frage. Als bevorzugte Base für die erfindungsgemäße Wittig Reaktion werden Natrium- oder Kaliumhexamethyldisilazid, n-Butyllithium sowie Kalium- oder Natriumamid eingesetzt.

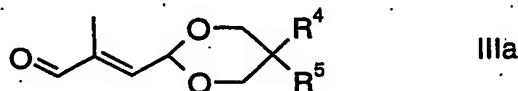
Die Menge an eingesetzter Base liegt in der Regel im Bereich von 0,8 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 3 Mol pro Mol, des eingesetzten Phosphoniumsalzes II.

Wenn  $X^-$  ein Halogenidanion ist, können auch Oxirane vorteilhaft als latente Basen eingesetzt werden (siehe Chem. Ber. 1974, 107, 2050).

- 5 Vorzugsweise werden für diese Wittig-Reaktion als Basen Lithiumorganyle in Hexan oder Lösungen von Alkalimetallalkoholaten im korrespondierenden Alkohol oder Oxirane, vor allem 1,2-Epoxybutan, ohne zusätzliches Solvens oder im Gemisch mit einem der obengenannten Lösungsmittel oder einem niederen Alkanol verwendet.
- 10 Eine bevorzugte Ausführungsform von Verfahrensschritt a) ist dadurch gekennzeichnet, dass man als Phosphoniumsalz das Bromid der Formel IIa



- 15 und als Aldehyd eine Verbindung der Formel IIIa verwendet,



- 20 in der die Substituenten  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff und/oder Methyl, bevorzugt jeweils gemeinsam Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt gemeinsam Methyl bedeuten.

- 25 Die Herstellung des Phosphoniumsalzes II kann in an sich bekannter Weise aus Nerolidol VII erfolgen (J. Chem. Soc. C., 1966, 2154 f.). Beschrieben ist dieser Prozess für  $X^-$  = Bromid,  $X^-$  kann aber auch das Anion anderer starker Säuren, wie z.B. Chlorid, Hydrogensulfat oder Sulfonat bedeuten.

- 30 Aldehyde des Typs III sind als Bausteine für technische Polyensynthesen bekannt („Carotenoids“, Vol. 2., „Synthesis“, p. 125 f.; Birkhäuser Verlag, 1996, und dort zitierte Literatur).

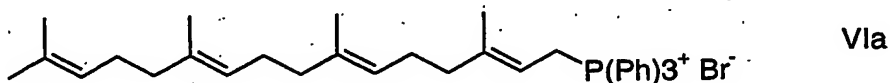
Im Schritt b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Acetalgruppe in IV bzw. IVa zur Aldehydfunktion V hydrolysiert.

- 35 Prinzipiell sind hier alle dem Fachmann bekannten Bedingungen zur vorzugsweise sauer katalysierten Acetalspaltung geeignet, z. B. mit verdünnten Mineralsäuren wie Schwefelsäure. Es hat sich als besonders geeignet erwiesen, die Hydrolyse der Acetal-funktion mit Zitronensäure zu katalysieren. Die Zitronensäure wird zweckmäßigerweise in einer Menge von 5 bis 50 Mol-%, vorzugsweise 20 bis 30 Mol-%, bezogen auf die

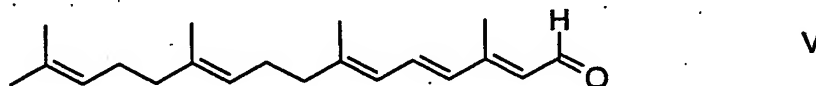
Verbindung der Formel IV bzw. Iva, eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in wässrigen Medien, insbesondere in einem Gemisch von Wasser mit einem wasser-mischbaren organischen Lösungsmittel, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanolen, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, bevorzugt Ethanol bei einer Temperatur von geeigneterweise 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise 25°C bis 55°C.

Im letzten Schritt des Verfahrens wird der so erhaltene Aldehyd V in an sich bekannter Weise (J. Chem. Soc. C., 1966, 2154 f.) mit dem Phosphoniumsalz VI zu Phytofluen umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt unter Bedingungen, die für eine Wittig-Reaktion typisch sind, wozu auf die eingangs genannten Ausführungen verwiesen wird.

Als bevorzugtes Phosphoniumsalz VI verwendet man Geranylgeranyltriphenylphosphoniumbromid der Formel VIa

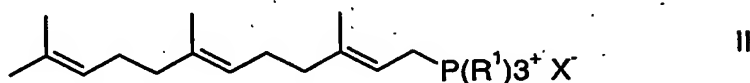


Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung des C<sub>20</sub>-Aldehyds der Formel V,

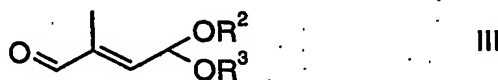


dadurch gekennzeichnet, dass man

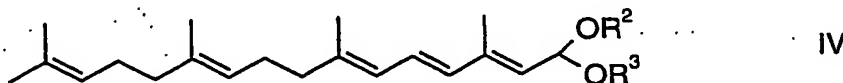
a) ein Phosphoniumsalz der Formel II,



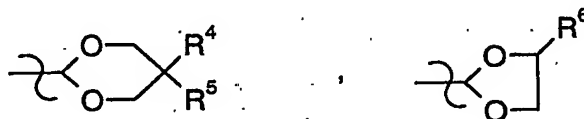
bei dem R<sup>1</sup> für Aryl und X<sup>-</sup> für das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure steht, mit einem Aldehyd der Formel III



in einer Wittig-Reaktion zu einem Acetal der Formel IV kondensiert,



- 5 wobei die Substituenten  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für  $C_1$ – $C_8$ –Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3–Dioxolan- oder 1,3–Dioxan–Ring der folgenden Strukturen bilden können,

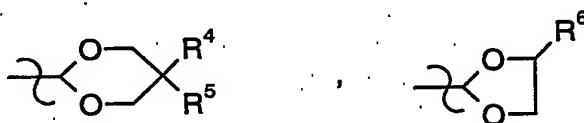
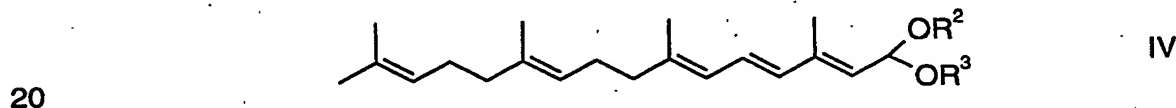


- 10 in denen  $R^4$  und  $R^5$  sowie  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ – $C_4$ –Alkyl bedeuten können,

- b) das Kondensationsprodukt der Formel IV einer sauer katalysierten Acetalhydrolyse zum Aldehyd der Formel V unterwirft.

- 15 Einzelheiten zu den Verfahrensschritten a) und b) finden sich in den bereits eingangsgemachten Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Acetale der allgemeinen Formel IV,

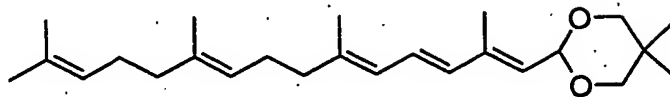


- 25 in der die Substituenten  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für  $C_1$ – $C_8$ –Alkyl stehen oder gemeinsam mit den Sauerstoffatomen und dem Kohlenstoffatom, an denen sie gebunden sind einen 1,3–Dioxolan- oder 1,3–Dioxan–Ring der folgenden Strukturen bilden können,

- in denen  $R^4$  und  $R^5$  sowie  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ – $C_4$ –Alkyl bedeuten können,

- 30 Bezüglich einer näheren Beschreibung der Substituenten  $R^2$  bis  $R^6$  sei auf die eingangsgemachten Ausführungen hingewiesen.

Bevorzugt ist das Acetal der Formel IVa



IVa

- 5 Anhand der folgenden Beispiele wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert.

Beispiel 1:

a. Herstellung des Acetals IVa

10

30,12 g (55 mmol) Farnesyltriphenylphosphoniumbromid IIa ( $X^-$  = Bromid) wurden in 1000 ml Diethylether suspendiert. Bei 0°C bis +5°C ließ man innerhalb von 30 min. 31,0 g einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan (= 66,5 mmol Butyllithium) zulaufen. Man rührte die entstandene dunkelrote Lösung 30 min. bei 0°C bis +5°C nach und tropfte bei dieser Temperatur dann eine Lösung von 9,43 g (51 mmol) Aldehyd IIIa ( $R^4$  und  $R^5$  = Methyl) in 100 ml Diethylether zu.

15

20

Nach einstündigem Nachrühren bei 0°C bis +5°C tropfte man 200 ml Eiswasser zu. Die organische Oberphase wurde abgetrennt, zweimal mit je 200 ml Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Filtration an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Methyl-tert.butylether 4/1) gereinigt. Man erhielt 19,0 g Acetal IVa als zähes gelbliches Öl, das in dieser Form direkt in die Acetalspaltung eingesetzt wurde.

25

b. Herstellung des Aldehyds V

30

19,0 g Acetal IVa aus Beispiel 1a) wurden in 200 ml Ethanol gelöst. Dann gab man eine Lösung von 2,9 g (13,7 mmol) Zitronensäure in 48 ml Wasser und erhitze 1 Stunde unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde mit 550 ml Hexan und 220 ml Essigester verdünnt, zweimal mit je 40 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und einmal mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden zweimal mit je 80 ml eines Gemisches aus Hexan/Essigester = 1/1 re-extrahiert.

35

40

Die beiden organischen Phasen wurden vereinigt, mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung nachgewaschen und zusammen mit der ersten organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei 50°C bis 20 mbar abdestilliert.

Der Eindampfrückstand wurde mittel Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigester = 20/1) gereinigt.

Man erhielt 13,4 g Aldehyd V. Dies entsprach einer Ausbeute von 92 % d. Th., bezogen auf eingesetzten Aldehyd IIIa.

c. Herstellung von Phytofluen

26,2 g (42,5 mmol) Geranylgeranyltriphenylphosphoniumbromid VI ( $X^-$  = Bromid) wurden in 770 ml Diethylether suspendiert. Bei 0°C bis +5°C ließ man 21,7 g einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zulaufen (= 50,8 mmol Butyllithium). Die entstandene dunkelrote Lösung wurde 30 min. bei 0°C bis +5°C nachgerührt. Dann tropfte man innerhalb von 30 min. eine Lösung von 11,1 g (38,8 mmol) Aldehyd V zu und rührte 1 Stunde bei 0°C bis +5°C nach. Anschließend wurde der Ansatz durch Zutropfen von 150 ml Eiswasser hydrolysiert. Die organische Oberphase wurde abgetrennt, zweimal mit je 150 ml Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 50°C bis 20 mbar eingedampft.

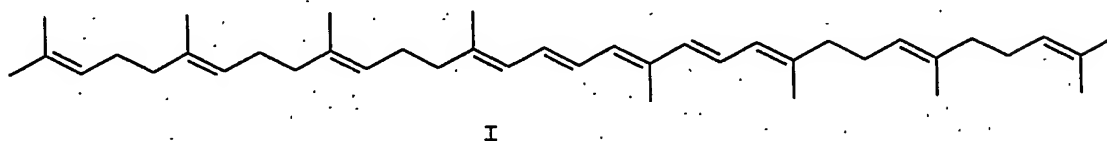
Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan) gereinigt. Man erhielt 14,9 g Phytofluen (E/Z-Isomerengemisch) als gelbes Öl. Ausbeute: 70,7 % d. Th.



## Verfahren zur Herstellung von Phytofluoren

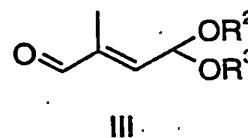
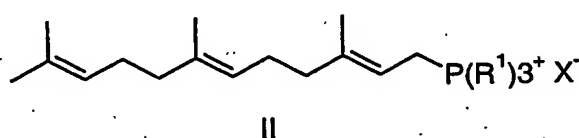
## Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phytofluoren der Formel I,



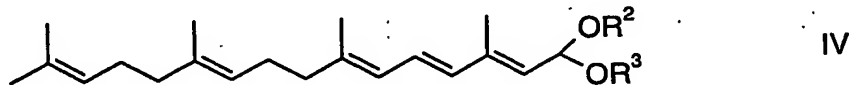
wobei man

- 10 a) ein Phosphoniumsalz der Formel II mit einem Aldehyd der Formel III



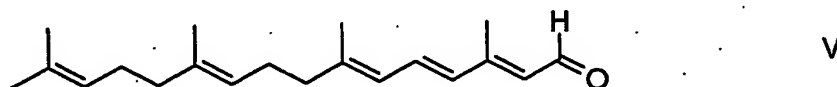
in einer Wittig-Reaktion zu einem Acetal der Formel IV kondensiert,

15



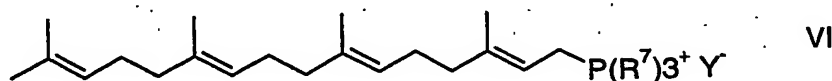
- b) das Kondensationsprodukt der Formel IV einer sauer katalysierten Acetalhydrolyse zum Aldehyd der Formel V unterwirft

20



- c) und V in einer weiteren Wittig-Reaktion mit einem Phosphoniumsalz der Formel VI zu Phytofluoren kondensiert,

25



wobei die Reste R¹, R² und R⁷ sowie X⁻ und Y⁻ die in der Beschreibung genannte Bedeutung haben.

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**